

19
PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/20, 9/00, 9/70, 31/485		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/26763 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06529		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 21. November 1997 (21.11.97)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 196 52 268.4 16. Dezember 1996 (16.12.96) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): CREMER, Karsten [DE/DE]; Vorgebirgsstrasse 47, D-53119 Bonn (DE).			
(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).			

(54) Title: ACTIVE SUBSTANCE CARRIER FOR RELEASING APOMORPHINE INTO THE BUCCAL CAVITY

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFTRÄGER FÜR DIE FREISETZUNG VON APOMORPHIN IN DER MUNDHÖHLE

(57) Abstract

The invention concerns a medicament preparation with a flat, foil-, paper- or wafer-like presentation for the application and release of active substances into the buccal cavity. The preparation is characterized in that it contains apomorphine or one of its therapeutically suitable salts.

(57) Zusammenfassung

Eine Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle ist gekennzeichnet durch einen Gehalt an Apomorphin oder einem seiner therapeutisch geeigneten Salze.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Amenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

Wirkstoffträger für die Freisetzung von Apomorphin in der Mundhöhle

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneizubereitung zur Applikation von Wirkstoffen im Bereich der Mundhöhle bzw. der Mundschleimhaut. Sie betrifft insbesondere eine Zubereitung, die flach und als folien-, papier- oder oblatenartige Darreichungsform ausgestaltet ist.

Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE-OS 27 46 414 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff, Bindemittel und weiteren Hilfsstoffen beschreibt, bei dem aufgrund homogener Dicke und Dichte ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis besteht. Die Vorteile der kontinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beansprucht DE-PS 36 30 603 ein flächiges Trägermaterial z.B. in Form eines Trennpapieres mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach Verteilung in Dosiseinheiten vom Trägermaterial dosisweise abzuziehen ist.

Die Praktikabilität des flachen Formates im allgemeinen sowie die Vorteilhaftigkeit bei der Herstellung der Darreichungsform und bei der Dosierung unter ihrer Anwendung wurden im Stand der Technik erkannt. Darüber hinaus las-

sen sich weitere Vorteile solcher Darreichungsformen ableiten, wie etwa die Bedruckbarkeit einer relativ großen Fläche auf der Arzneiform im Verhältnis zu ihrem Gewicht, womit die Einnahmesicherheit erhöht werden kann, wie auch die Möglichkeit der diskreten Einnahme ohne daß Flüssigkeit zur Verfügung steht.

Falls ein Wirkstoff zur Applikation gebracht werden soll, der durch die Mundschleimhaut zur Resorption gebracht werden kann, ermöglicht ein flacher, film- oder papierartiger Wirkstoffträger einen schnelleren Wirkungseintritt als die Applikation konventioneller Darreichungsformen wie etwa Tabletten. Tabletten sind in der Regel für eine Wirkstofffreisetzung nach dem Schlucken im Gastrointestinaltrakt konzipiert. Gewöhnliche schnellzerfallende Tabletten geben ihren Wirkstoff im Magen frei. Dabei ist der Zerfall der Arzneiform eine Voraussetzung für die Wirkstofffreisetzung. Der Zerfall einer Tablette in den Flüssigkeiten des Gastrointestinaltraktes ist häufig ein mehrstufiger Prozeß. Besitzt die Tablette eine Umhüllung, so muß diese zunächst zerfallen und den Preßling exponieren. Danach erfolgt ein sogenannter Primärzerfall, bei dem die Tablette in kleine Bruchstücke, z.B. in die Granulatkörner zerfällt, aus denen sie gepreßt wurde, welche wiederum im sogenannten Sekundärzerfall in ihre Pulverkomponenten zerfallen. Während der Primärzerfall makroskopisch sichtbar ist und laut Arzneibuch mit einer speziellen Apparatur geprüft wird, läßt sich der Sekundärzerfall kaum wahrnehmen oder messen, obwohl er eine unmittelbare Voraussetzung für die Wirkstoffauflösung ist. Selbst wenn also gewöhnliche Tabletten solange im

Mund behalten werden, bis sie makroskopisch zerfallen sind, kann nicht davon ausgegangen werden, daß sie deshalb bereits ihren Wirkstoff freigesetzt haben, wohingegen flache, film- oder papierartige Wirkstoffträger hierzu innerhalb von wenigen Sekunden bis Minuten nach ihrer Applikation in der Lage sind. Insofern sind letztere geeignet, Wirkstoffe schneller in den Organismus einzubringen als mit Tabletten, und lassen sich vorteilhafterweise dann einsetzen, wenn ein schneller Wirkungseintritt notwendig oder besonders wünschenswert ist, also etwa bei der Verabreichung von Analgetika, Antiallergika, Antitussiva, Antiemetika, Wirkstoffen gegen Angina pectoris, Migräne, Hypotonie usw.

Trotz dieser klaren Vorteile haben sich solche flachen Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt. Offensichtlich reicht für viele Hersteller von Pharmazeutika der Nutzen gegenüber konventionellen Darreichungsformen nicht aus, um Produkte dieser Art mit den gebräuchlichen Wirkstoffen zu entwickeln und deren arzneimittelrechtliche Zulassung zu betreiben, was mit erheblichem Aufwand und hohen Kosten verbunden ist. Darüber hinaus können vorhandene Produktionsmaschinen und existierendes Know-how für diese neuartigen Produkte nicht genutzt werden; ein hoher Investitionsbedarf würde entstehen. Trotz der oben beschriebenen Vorteile von flachen, film- oder papierartigen Darreichungsformen ist der therapeutische und/oder wirtschaftliche Nutzen bei der Verabreichung von gängigen, auch peroral applizierbaren Wirkstoffen im Vergleich zu konventionellen Tabletten nicht so groß, daß er die

Kosten der Umstellung auf diese Darreichungsformen rechtfertigen würde.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Schaffung einer Arzneizubereitung auf der Basis von und mit den allgemeinen Vorteilen von flachen, film- oder papierartigen Wirkstoffträgern, welche darüber hinaus jedoch durch die Kombination mit einem speziellen Wirkstoff noch zusätzliche wirtschaftliche und/oder therapeutische Vorteile gegenüber Arzneizubereitungen desselben Wirkstoffes auf der Basis konventioneller Darreichungsformen wie etwa Tabletten aufweist.

Die Aufgabe wird nach Anspruch 1 dadurch gelöst, daß eine Arzneizubereitung auf der Basis eines flächigen, folien-, papier- oder oblatenartigen Wirkstoffträgers bereitgestellt wird, welche als Wirkstoff Apomorphin oder eines seiner therapeutisch geeigneten Salze enthält.

Eine Arzneizubereitung nach Anspruch 1 ist, wie im folgenden dargelegt werden soll, einer konventionellen oralen Darreichungsform zur Verabreichung von Apomorphin sowohl unter wirtschaftlichen wie auch unter therapeutischen Gesichtspunkten weit überlegen und eignet sich insbesondere für die Therapie der Parkinson-Krankheit.

Eine nur schwer der Pharmakotherapie zugängliche Symptomatik des Morbus Parkinson ist die fluktuierende Dyskinese, bekannt unter der Bezeichnung "On-off-Phänomen". Dabei handelt es sich um den plötzlichen Wechsel zwischen guter Beweglichkeit und Akinese. Zur akuten Therapie der

"off-Phasen" eignet sich der Wirkstoff Apomorphin, ein potenter Dopamin-Agonist. Allerdings muß Apomorphin hierzu subcutan injiziert werden, da es nach peroraler Gabe kaum bioverfügbar ist, also nur in einem sehr geringen Ausmaß von wenigen Prozent der eingenommenen Dosis im Blutkreislauf erscheint. Der Grund für die mangelnde Bioverfügbarkeit liegt vermutlich im weitgehenden Abbau der Substanz während der ersten Leberpassage nach der gastrointestinalen Resorption ("First-pass Effekt").

Eine Möglichkeit, den First-pass Effekt bei der oralen Verabreichung zu umgehen, besteht darin, den Wirkstoff bereits an der Mundschleimhaut zur Resorption zu bringen. Wirkstoff, welcher hier ins Blut übertritt, muß nicht als erstes das Pfortadersystem und damit in konzentrierter Form die den Wirkstoff metabolisierende Leber passieren, um in den zentralen Körperkreislauf zu gelangen. Voraussetzung für eine buccale oder sublinguale Applikation ist jedoch die ausreichende Permeabilität der oralen Mucosa für den Wirkstoff unter Berücksichtigung der notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ab. Eine buccale oder sublinguale Verabreichung von Apomorphin erscheint wegen der damit zu vermeidenden Injektionen für die Patienten als sehr erstrebenswert.

Verschiedene Forschungsgruppen haben daher in den letzten Jahren versucht, Apomorphin über die Mundschleimhaut zu applizieren. Tatsächlich konnte in mehreren voreinander unabhängigen Versuchen eine relevante absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Gabe nachgewiesen werden, so

etwa von Gancher et al. (Movement Disorders 6 [1991], Seiten 212-216), die Bioverfügbarkeitswerte zwischen 10 und 22 % fanden. Montastruc et al. (Clin.Neuropharmacol.14 [1991], Seiten 432-437) zeigte die Äquivalente von 30 mg Apomorphin sublingual zu 3 mg des Wirkstoffes subcutan. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Hughes et al. (Clin. Neuropharmacol.14 [1991], Seiten 556-561), Durif et al. (Eur.J.Clin.Pharmacol.41 [1991], Seiten 493-494) und anderen.

Zu diesen Studien ist kritisch anzumerken, daß nirgendwo im Methodenteil der Veröffentlichungen die Parameter der sublingualen Applikation selbst definiert wurden. Die einzigen Angaben hierzu machen Gancher et al., die die Probanden anwiesen, Apomorphintabletten à 6 mg bis zu deren Zerfall unter der Zunge zu behalten. Waren die Tabletten nach 5 min nicht zerfallen, durfte ein Schluck Wasser genommen werden, ohne diesen jedoch zu schlucken. In den anderen Arbeiten wurde offensichtlich überhaupt nicht sichergestellt, daß entweder ein möglichst großer oder zumindest ein möglichst gleicher Anteil der Wirkstoffdosis aus der Darreichungsform der Mundschleimhaut zur Resorption zur Verfügung steht. Zumindest die Einwirkungszeit sollte aber ausreichend und konstant gewählt sein, und das Schlucken von Speichel über einen konstanten Zeitraum unterbunden sein, um eine sublinguale Applikation methodisch von einer peroralen abzugrenzen. Darüber hinaus muß die in allen oben genannten Fällen verabreichte Arzneiform, nämlich eine perorale Tablette, wie bereits erwähnt, als völlig ungeeignet für die sublinguale Applikation angesehen werden. Vermutlich verursachte

genau diese Problematik auch die hohe Variabilität, die in den oben genannten Studien zu beobachten ist.

Völlig anders gestaltet sich die Applikation von Apomorphin mit Hilfe einer Arzneizubereitung nach Anspruch 1. Diese Darreichungsform kann bei der Applikation direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt gebracht werden. Durch die flächige Ausgestaltung befindet sich sofort nach der Applikation etwa die Hälfte der ohnehin großen Oberfläche der Darreichungsform unmittelbar auf der Mucosa. Das freigesetzte Apomorphin findet also für den Eintritt in den Körper zwei besonders günstige Faktoren vor, nämlich eine kurze Diffusionsstrecke und eine große Diffusionsfläche. Hierdurch wird der Anteil an Apomorphin herabgesetzt, der verschluckt wird, was bei anderen Wirkstoffen nicht sonderlich problematisch wäre. Bei Apomorphin jedoch ist das Verschlucken von Wirkstoff möglichst zu vermeiden oder herabzusetzen, da verschlucktes Apomorphin aus den oben dargelegten Gründen unwirksam bleibt.

Bereits bei der einfachsten erfindungsgemäßen Ausgestaltung als schnellzerfallende Arzneiform, also mit einer Zerfallszeit von bis zu 15 min nach Applikation oder nach dem Einbringen in wässrige Medien, zeigte sich bei einer Versuchsperson die Überlegenheit eines apomorphinhaltigen Filmes gegenüber einer apomorphinhaltigen Tablette.

Ein verbesserter Kontakt der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung mit der Mundschleimhaut lässt sich durch die Auswahl der Hilfsstoffe herbeiführen. Von bestimmten

pharmazeutisch gebräuchlichen, oral applizierbaren Hilfsstoffen ist bekannt, daß sie schleimhauthaftende Eigenschaften besitzen. Beispiele für solche mucoadhäsiven Substanzen sind Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Traganth, Alginsäure, Gelatine, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose und Gummi Arabicum. Darüber hinaus ist von verschiedenen nicht mucoadhäsiven Stoffen bekannt, daß sie in bestimmten Mischungsverhältnissen ebenfalls mucoadhäsive Eigenschaften ausbilden. Ein Beispiel für ein solches Gemisch ist Glycerinmonooleat/Wasser im Verhältnis 84:16 (Engström et al., Pharm. Tech. Eur. 7 [1995], Nr. 2, Seiten 14-17).

Im Falle der Verwendung mucoadhäsiver Hilfsstoffe ist ein zwei- oder mehrschichtiger Aufbau der Darreichungsform der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung zu bevorzugen, wobei nur eine Schicht, die bei der Applikation der Zubereitung mit der Schleimhaut in Kontakt treten soll, mit mucoadhäsiven Eigenschaften ausgestattet sein sollte. Hierdurch wird vermieden, daß die Zubereitung verschiedene Schleimhautpartien miteinander verklebt, was zu erheblichen Mißempfindungen bei der Anwendung führen würde.

Eine gute Haftung der Darreichungsform auf der Mundschleimhaut führt zu einer optimalen Verfügbarmachung des Wirkstoffs für die Resorption. Sie ist außerdem die Voraussetzung für eine weitere, bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung, nämlich als Retardzubereitung. Die Wirkstoffmenge bzw. der Anteil der verabreichten Wirkstoffdosis, der resorbiert wird, hängt bei der erfindungsgemäßen Zubereitung nicht nur von der Kontaktfläche und der Perme

bailität der Schleimhaut, sondern auch von der Kontaktzeit ab. Um eine größere Wirkstoffmenge über die relativ geringflächige Mundschleimhaut in den Körper gelangen zu lassen, kann es notwendig sein, eine lange Kontaktzeit zu erlauben, was jedoch voraussetzt, daß die Zubereitung nicht zu rasch zerfällt, sondern durch den Zusatz von in Speichelflüssigkeit schwer- oder langsamlöslichen Hilfsstoffen den Wirkstoff über die gewünschte Zeitdauer freisetzt. Geeignete Hilfsstoffe können beispielsweise filmbildende Polymere mit geringer Wasserlöslichkeit sein wie etwa Ethylcellulose, Celluloseacetat, hochhydrolysiertes Polyvinylalkohol und viele andere mehr.

Die Verabreichung von Apomorphin führt in der Regel zu unerwünschten Nebeneffekten. An erster Stelle sind Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall zu nennen. Diese Nebenwirkungen sind als gravierend und therapielimitierend anzusehen. Es ist jedoch bekannt, daß die gleichzeitige Gabe von antiemetisch wirkenden Dopamin-Antagonisten wie Metoclopramid, insbesondere jedoch Domperidon, das Auftreten dieser Nebenwirkungen verhindern oder sie abmildern kann, ohne daß dabei die Anti-Parkinson-Wirkung von Apomorphin verlorengeht.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält daher als Wirkstoffe Apomorphin in Kombination mit einem Dopamin-Antagonisten in einer Kombination.

Nachfolgend werden Herstellungsbeispiele der Arzneizubereitung gemäß der Erfindung angegeben:

Beispiel 1:

73,8 g	H ₂ O
5,5 g	TiO ₂
18,4 g	Polyvinylpyrrolidon
18,4 g	Kartoffelstärke
23,3 g	Ethanol
4,0 g	H ₂ O
16,6 g	Apomorphin HCl
1,8 g	Aroma
1,2 g	Süßstoff
3,0 g	Säuerungsmittel

H₂O in einem beheizbaren, evakuierbaren Ansatzgefäß vorlegen. Polyvinylpyrrolidon darin dispergieren und aufquellen lassen. TiO₂ in dieser Masse dispergieren. Um den Quellprozeß des Polyvinylpyrrolidons zu beschleunigen kann die Masse erhitzt werden. Bei Raumtemperatur Kartoffelstärke in der homogenen Masse dispergieren. Ethanol, Rest H₂O und Apomorphin HCl unter Rühren zugeben. Masse unter Rühren auf 100°C erhitzen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur Aroma, Süßstoff und Säuerungsmittel zugeben und Masse unter Vakuum entgasen. Masse mit Hilfe einer Rakel auf geeignetes Trägermaterial ausstreichen und bei 80°C 30 min trocknen. Dosiseinheiten mit einem Hennellocheisen ausstanzen.

Beispiel 2:

135,8 g H₂O
35,7 g Polyvinylalkohol
9,9 g TiO₂
46,5 g SiO₂
20,0 g Glycerin (85 %)
50,0 g Apomorphin HCl
4,8 g Aroma
3,2 g Süßstoff
8,0 g Säuerungsmittel

H₂O in einem beheizbaren, evakuierbaren Ansatzgefäß vorlegen und TiO₂, darin dispergieren. Polyvinylalkohol und Apomorphin HCl unter Rühren einstreuen und unter Erwärmen auf ca. 80°C homogenisieren. Masse im Vakuum entgasen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur SiO₂, Glycerol, Aroma, Süßstoff und Säuerungsmittel zugeben und homogenisieren. Masse unter Vakuum entgasen. Masse mit Hilfe einer Rakel auf geeignetes Trägermaterial ausstreichen und bei 80°C 30 min trocknen. Dosiseinheiten mit einem Henkellocheisen ausstanzen.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Apomorphin oder einem seiner therapeutisch geeigneten Salze.
2. Arzneizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch den Zusatz eines haftungsvermittelnden Hilfsstoffes oder Hilfsstoffgemisches mit mucoadhäsvien Eigenschaften ausgerüstet ist.
3. Arzneizubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrschichtig aufgebaut ist, wobei nur eine Schicht mucoadhäsvie Eigenschaften besitzt.
4. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält.
5. Arzneizubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Wirkstoff enthält, der eine unerwünschte Nebenwirkung von Apomorphin unterdrückt oder abmildert.
6. Arzneizubereitung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Domperidon.

7. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie dosisweise vorzerteilt vorliegt und direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt bringbar ist.
8. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei Kontakt mit flüssigen Medien rasch zerfallend ausgebildet ist.
9. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Mittel für eine retardierende Wirkstofffreisetzung enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06529

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/20 A61K9/00 A61K9/70 A61K31/485

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category [*]	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 972 995 A (ANDREW G. TSUK, ET AL.) 3 August 1976	1-3,9
Y	see claim 1 see column 8, line 1 - line 24 ---	4-8
Y	WO 95 28930 A (PENTECH PHARMACEUTICALS) 2 November 1995 see claim 5 see page 9, line 15 - line 25; table IV -----	4-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^{*} Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 April 1998

29/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06529

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3972995 A	03-08-76	NONE	

WO 9528930 A	02-11-95	AU 2295895 A	16-11-95
		CA 2188385 A	02-11-95
		EP 0758895 A	26-02-97
		JP 9512273 T	09-12-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Zeichen

PCT/EP 97/06529

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/20 A61K9/00 A61K9/70 A61K31/485

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 972 995 A (ANDREW G. TSUK, ET AL.) 3. August 1976	1-3, 9
Y	siehe Anspruch 1 siehe Spalte 8, Zeile 1 - Zeile 24 ---	4-8
Y	WO 95 28930 A (PENTECH PHARMACEUTICALS) 2. November 1995 siehe Anspruch 5 siehe Seite 9, Zeile 15 - Zeile 25; Tabelle IV -----	4-8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22. April 1998

29/04/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales A-zeichen

PCT/EP 97/06529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3972995 A	03-08-76	KEINE	
WO 9528930 A	02-11-95	AU 2295895 A CA 2188385 A EP 0758895 A JP 9512273 T	16-11-95 02-11-95 26-02-97 09-12-97